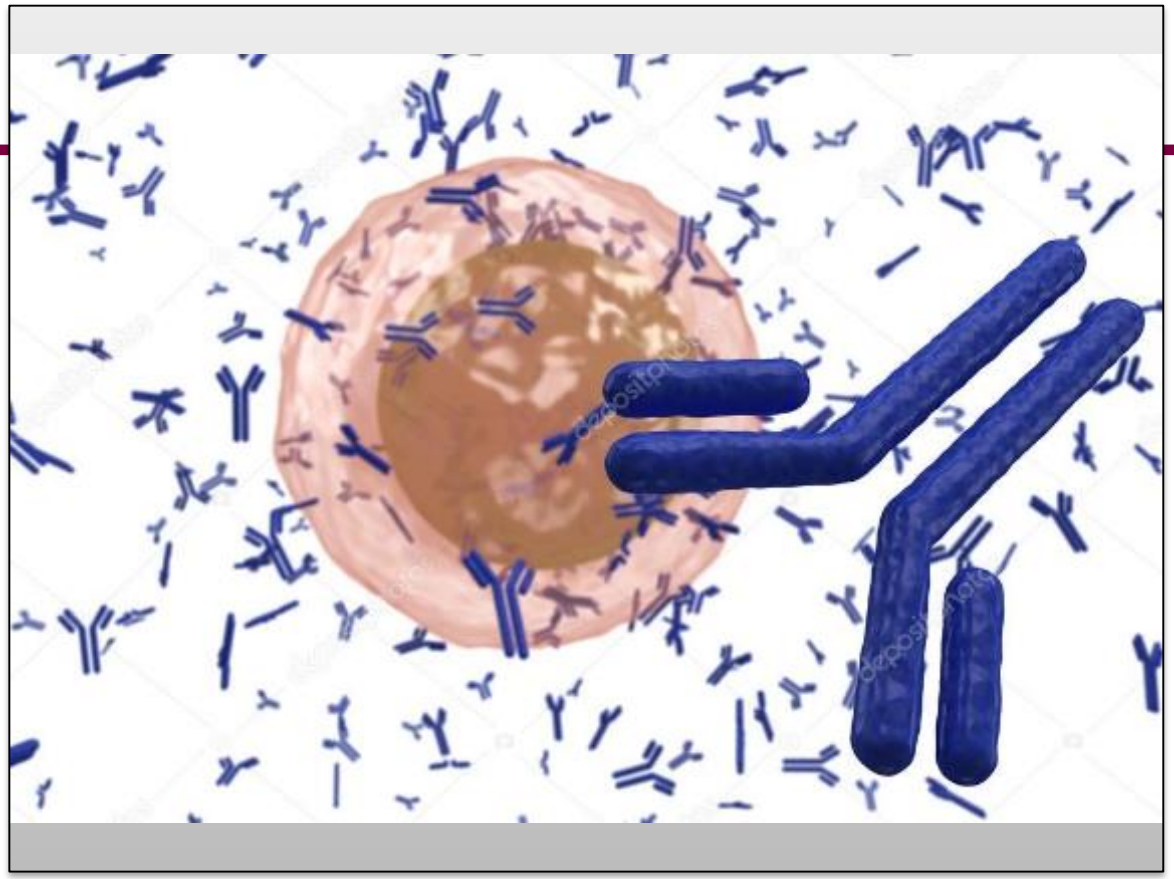


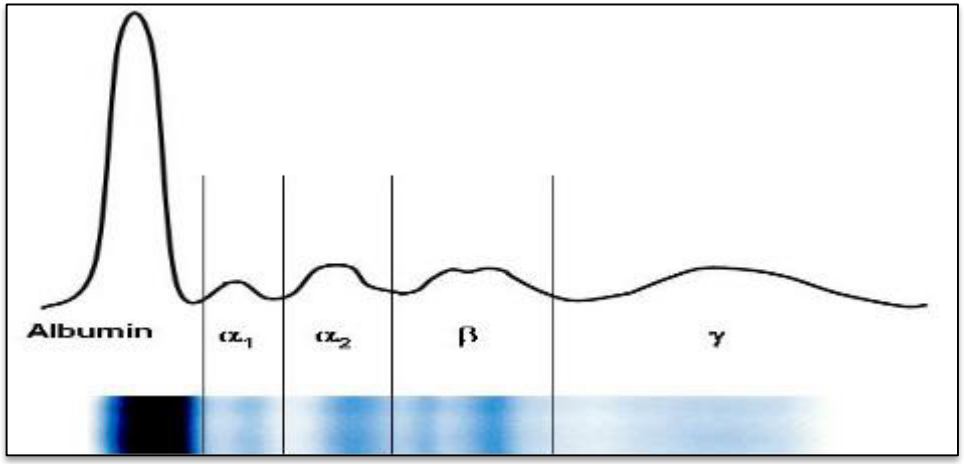
Monoklonální gamapatie a trombofilní stavy

1. edukační sympózium ČTS, 7.-8.10.2019, Plzeň

S. Rajnochová Bloudíčková
Klinika nefrologie TC IKEM

Co jsou to monoklonální gamapatie

- heterogenní skupina onemocnění charakterizovaná proliferací diferencovaných B-lymfocytů, jejichž klon produkuje elektroforeticky a imunologicky homogenní protein, tzv. monoklonální imunoglobulin (= MIg, paraprotein, M-komponenta)
- MIg lze detekovat v séru a/nebo v moči
- zahrnuje benigní I maligní onemocnění
- prevalence narůstá s věkem



Klinická klasifikace monoklonálních gamapatií dle Kyla

Typický mnohočetný myelom	IgG, IgM, IgA, IgD, volné řetězce, kappa, lambda
Variantní formy myelomu	doutnající myelom
	plazmocelulární leukémie
	nesecernující myelom
	solitární kostní plazmocytom
	extramedulární plazmocytom
	osteosklerotický myelom (POEMS)
Zhoubné lymfoproliferativní stavy	Waldenströmova makroglobulinémie
	maligní lymfomy
	chronická lymfatická leukémie
Nemoci těžkých řetězců	alfa, gama, delta, mí
Amyloidóza	primární/sekundární (u MM)
MGUS	benigní monoklonální gamapatie (IgA, IgG, IgD, IgM, volné řetězce)
	v rámci neoplázií z buněk nevytvářejících běžně MIg

Diagnostika

- **ELFO moči a séra:** základní screening pro detekci M-proteinu (gradient okolo 0,5g/l)
- **Imunofixace séra anebo moči:**
  - k určení Ig třídy M-proteinu a antigenních typu lehkých řetězců (κ/λ)
  - v případě pozitivity ELFO
- **Stanovení volných lehkých řetězců:**
  - detekce koncentrace volných řetězců od 2mg/ml
  - denní produkce kolem 500mg, vylučováno 1-10mg
  - zvýšené hodnoty polyklonálních FLC- autoimunitní onemocnění
  - zvýšené hodnoty monoklonálních FLC a poměru κ/λ- lymfoproliferativní onemocnění, AL amyloidóza, nemoc lehkých řetězců, nesekreční myelom
- **Stanovení těžkých/lehkých řetězců (Hevylite assay)**- k monitoraci průběhu, remise, relapsu maligních MG
- **Fenotypová a cytogenetická analýza (FACS, FISH)**- detekce nádorově změněných plazmatických buněk
- **Vyšetření kostní dřeně:**
  - součást diagnostického algoritmu u pac. s MGUS typu IgA a IgM
  - není nutné u asymptomatických pac. pokud je M-protein 15g/l a není orgánové postižení (v rámci dispenzarizace)
- **Zobrazovací vyšetření:** RTG skeletu, celotělové PET/CT či PET/MRI
  - není běžně doporučováno u pac. s M-proteinem typu IgG ≤ 15g/l či IgA ≤ 10g/l bez kostních bolestí

Nálezy nepodporující benigní gamapatii

- rostoucí hladina paraproteinu
- paraprotein nad 30g/l
- přítomnost lehkých řetězců v séru a v moči
- snížení hladiny normálních imunoglobulinů
- počet plazmatických buněk ve dřeni nad 30%
- extramedulární infiltráty plazmatických buněk
- přítomnost osteolytických ložisek
- hyperkalcémie
- postižení jater a/nebo sleziny
- anémie
- extrémně vysoká sedimentace

Monoklonální gamapatie nejasného významu - MGUS

Definice:

- přítomnost M-proteinu v séru anebo v moči a nejsou splněna kritéria pro MM, WM, AL amyloidózy či jiné lymfoproliferace
- klinicky bezpříznakový stav char. nezhoubnou proliferací plazmatických buněk produkujících M-protein

Epidemiologie:

- etnikum: černoši > běloši > asiati
- věk: ≤50let 0,2%, >50let 1-1,7%, >70let 3%, >80let 4-5%
- genetická dispozice

Patogeneze:

- vlivy životního prostředí
- koincidence s chron. či autoimunitní onemocněním
- genetické odchylky (chrom. aberace)

Diagnostická kritéria

	Non IgM MGUS	IgM MGUS	Light-chain MGUS
M-protein	< 30 g/l	< 30 g/l	Sérum-0 g/l + negativní imunofixace Moč – 0 g/l < 500 mg/24 hod
FLC poměr	–	–	< 0,26 nebo > 1,65
Infiltrace KD	< 10% klonálních PC	< 10% lymfoplazmocytů	< 10% klonálních PC
Orgánové postižení	**Nepřítomnost:** **C:** S/Ca < 2,75 mmol/l **R:** S/kreatinín < 177 µmol/l nebo CrCL < 40 ml/min **A:** Hb > 100 g/l **B:** osteolytických lézí/ osteoporózy a kompresivních fraktur	**Nepřítomnost:** Anémie Hyperviskozity Hepatosplenomegálie Lymfadenopatie	**Nepřítomnost:** **C:** S/Ca < 2,75 mmol/l **R:** S/kreatinín < 177 µmol/l nebo CrCL < 40 ml/min **A:** Hb > 100 g/l **B:** osteolytických lézí/ osteoporózy a kompresivních fraktur

(Upraveno podle [Rajkumar et al., 2014, 2016].)

Hájek R. et al. .Transfuze Hematol 2018; 24, Suppl 1.

Klasifikace

Nízké riziko	M-Ig < 15 g/l, typ IgG a poměr FLC v normě
Nízké-střední riziko	1 podmínka nesplněna
Vysoké-střední riziko	2 podmínky nesplněny
Vysoké riziko	Nesplněna žádná p

Poznámka: Ve skupině nízkého rizika je pouze 5% riziko
noklonální gamapatie do 20 let od stanovení diagnózy
je pak výše tohoto rizika již 58 %!
Vysvětlivka: FLC – volné lehké řetězce.

Doporučená dispenzarizace

MGUS IgG-kappa, nízké riziko transformace
= doporučeny pravidelné kontroly á 12–18 měsíců od druhého roku sledování

MGUS IgG-kappa, nízké až střední riziko transformace
= doporučeny pravidelné kontroly á 6–12 měsíců od druhého roku sledování

MGUS IgG-kappa, střední až vysoké riziko transformace
= doporučeny pravidelné kontroly á 4–6 měsíců od druhého roku sledování
MGUS IgG-kappa, vysoké riziko transformace
= doporučeny pravidelné kontroly á 2–4 měsíce od druhého roku sledování

Hájek R. et al. .Transfuze Hematol 2018; 24, Suppl 1.

Prognóza

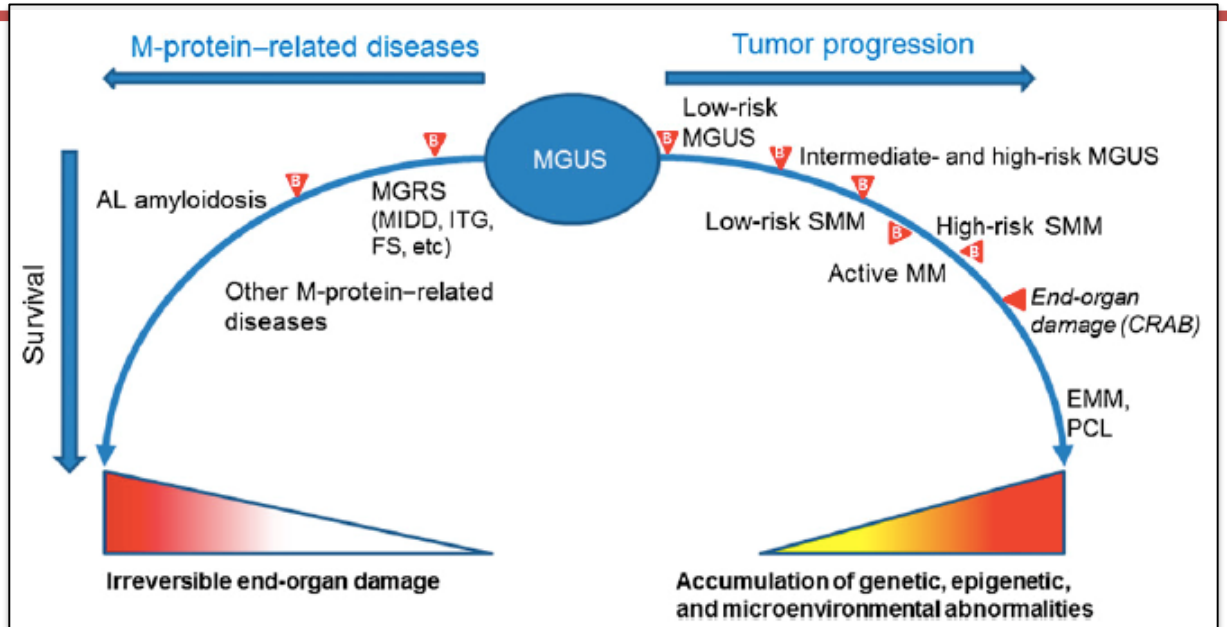
Počet rizikových faktorů	MAYO model (2005) Riziko progrese ve 20 letech	PETHEMA model (2007) Riziko progrese v 5 letech	PETHEMA model (2010) Riziko progrese v 7 letech	CMG model (2017) Riziko progrese v 10 letech
Low-risk MGUS	5%	2%	2%	1.6%
Low-intermediate MGUS	21%	10%	16%	17%
High-intermediate MGUS	37%	46%	72%	23%
High-risk MGUS	58%	–	–	39%
Ultra high-risk MGUS	–	–	–	52%

Upraveno podle [Rajkumar et al., 2005; Perez-Persona et al., 2007; Perez-Persona et al., 2010; Sandecká et al., 2017].
Mayo model (2005) – čtyři rizikové skupiny pacientů s MGUS definovány na základě přítomnosti 0–3 rizikových faktorů: ≥ 15 g/l koncentrace sérového M-proteinu, non-IgG izotyp těžkého řetězce M- proteinu a abnormální poměr FLC v séru. **PETHEMA model (2007)** – dvě rizikové skupiny pacientů s MGUS definovány na základě 0–2 rizikových faktorů: ≥ 95% proporce aPC v rámci všech PC v kostní dřeni a aneuploidie DNA. **PETHEMA model (2010)** – tři rizikové skupiny pacientů s MGUS definovány na základě 0–2 rizikových faktorů: ≥ 95 % proporce aPC v rámci všech PC v kostní dřeni a „evolving" povaha sérového M-proteinu. **CMG model (2017)** – pět rizikových skupin pacientů s MGUS definovány na základě přítomnosti 0–5 rizikových faktorů: koncentrace M-proteinu v séru ≥ 15 g/l ,patologický poměr FLC < 0,26 or > 1,65), infiltrace kostní dřeně PC > 5%, imunoparéza a hodnota sérového hemoglobinu < 120 g/l.

Riziko maligní transformace MGUS je cca. 1%/rok.

Sandecká V. et al. Klin Onkol 2018; 31(4): 270-276.

Možnosti progrese MGUS



Spectrum of the possible progression of MGUS. Acquisition of somatic genetic and epigenetic abnormalities in the tumor cells and changes in the bone marrow microenvironment lead to the transformation of non-IgM MGUS into SMM, to MM, extramedullary myeloma (EMM), and plasma cell leukemia (PCL). IgM-MGUS can progress to smoldering Waldenström macroglobulinemia (WM), to WM, lymphoma, or other chronic lymphoproliferative disorders (not shown in the figure). The stages of progression are differentiated using biomarkers (B) and imaging. Recently, the diagnosis of "active myeloma" has been proposed, a condition anticipating the occurrence of end-organ damage (CRAB).[5] The clone may also produce end-organ damage through the M-protein. The protein may target the kidney in monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS), including, among others, monoclonal immunoglobulin deposition disease (MIDD), immunotactoid glomerulopathy (ITG), and Fanconi syndrome (FS). The monoclonal light chains may deposit in tissues, causing progressive organ dysfunction; the most notable condition is AL amyloidosis. Biomarkers may help to anticipate the diagnosis of these conditions, before irreversible organ damage has occurred. Other M-protein–related conditions, such as autoimmune neuropathies and chronic cold agglutinin disease, are caused by the autoantibody activity of the M-protein.

Merlini G, Blood 2014, 123(3): 305-7.

Dif. dg. MGUS/MM

MGUS	Doutnající myelom	Mnohočetný myelom
Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu v séru < 30 g/l	Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu v séru ≥ 30 g/l a/nebo počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni ≥ 10 %	Je přítomen monoklonální imunoglobulin v séru a/nebo v moči (bez specifikace koncentrace).
Počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni < 10 % při cytologickém a event. i histologickém vyšetření (pokud bylo provedeno).		V kostní dřeni je přítomno ≥ 10 % klonálních plazmocytů anebo je plazmocytom prokázán biopsií tkáně (možné i méně v případě přítomnosti CRAB).
Není přítomno poškození orgánů či tkání myelomem (včetně kostních ložisek) a nejsou další symptomy.	Není přítomno poškození orgánů či tkání myelomem (včetně kostních ložisek) a nejsou jiné symptomy	Je přítomno poškození orgánů a tkání myelomem, tak jak je definováno v níže uvedené tabulce „CRAB".
Není jiná B-lymfoproliferativní choroba. Není přítomna AL-amyloidóza nebo choroba z ukládání lehkých či těžkých řetězců anebo jiný typ poškození organismu monoklonálním Ig.	***„Ultra high risk" doutnající mnohočetný myelom*** = infiltrace kostní dřeně ≥ 60 % klon. plazmocytů nebo poměr postiž./nepostižených FLC v séru ≥ 100 nebo >1 ložisko při MRI ⇒ indik. léčba	**Symptomatický nesekreční myelom** Infiltrace kostní dřeně ≥ 10 % klonálních plazmocytů, bez průkazu monoklonálního imunoglobulinu, ale se známkami poškození orgánů.

Upraveno pro diagnostická doporučení 2018 podle[Doporučení International Myeloma Working Group]

Hájek R. et al. .Transfuze Hematol 2018; 24, Suppl 1.

Mnohočetný myelom

Definice:

- onemocnění způsobené maligní transformací B-lymfocytů, jejich klonální proliferací a akumulací terminálních vývojových stádií- plazmocytů (myelomových buněk)

Epidemiologie:

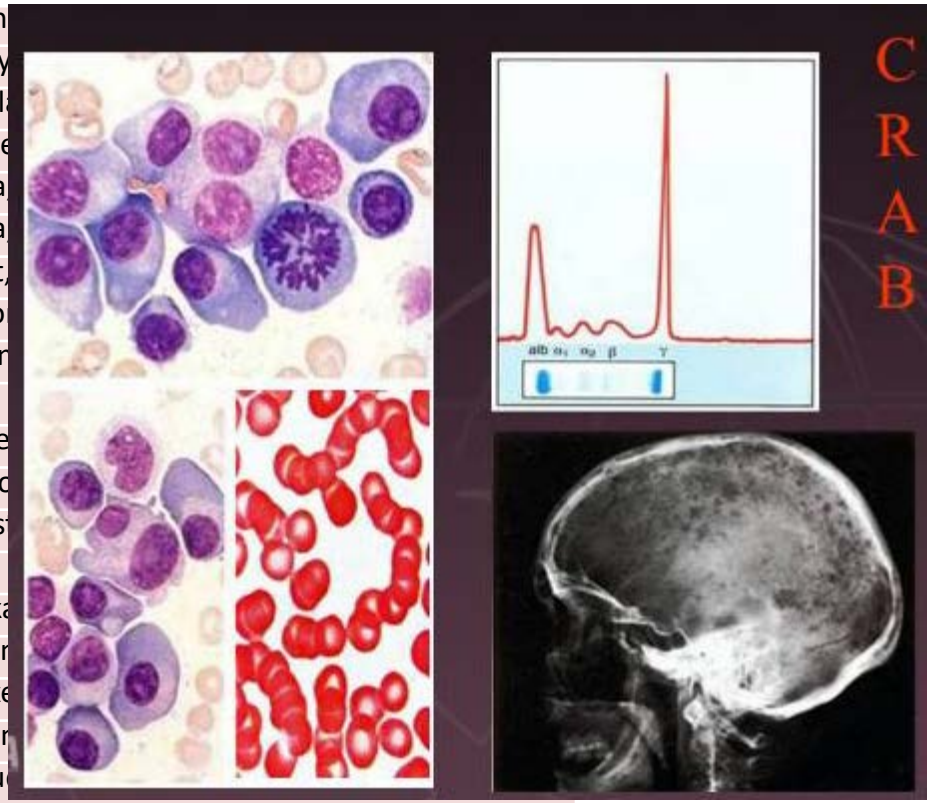
- incidence 2,65/100tis. obyvatel/rok; 75-79 let 15,57/100tis., vzácně mezi 20.-40. rokem věku

Patogeneze:

- myelomové buňky produkují monoklonální imunoglobuliny a další cytokiny vedoucím k progresivnímu systémovému orgánovému poškození

Klinický obraz

Osteolýza (90%	Lumbalgie
	Zlomen
	Známky
	Radikul
Hyperkalcémie (30%)	Polyurie
	Nauzea
Renální postižení (29%)	Nauzea
	Slabost,
Amyloidóza	Organo
	Perifer
	Otoky
Postižení kostní dřeně (62%)	Anémie
	Koagulo
Hyperviskozita (89%)	Dušnos
	TIA
	Hluboka
	Retinál
	Epistaxe
Deficit imunoglobulinů	Rekurer
Kryoglobuliny	Raynau
	Akrocyanóza



Hoffman R. et al.Hematology. Basic principles and practice. Edition 6. 2013; 1311.

Vyšetřovací algoritmus

Screeningové testy při podezření na myelom – provádí lékař prvního kontaktu	Testy, které mohou potvrdit diagnózu	Testy, které zjišťují velikost myelomové masy a prognózu	Testy pro zjištění poškození tkání a orgánů myelomem	Speciální testy indikované u některých nemocných
Krevní obraz, sedimentace erytrocytů	Aspirát kostní dřeně, případně trepanobiopsie	Cytogenetické vyšetření kostní dřeně + FISH	Krevní obraz	Imunohistologie a průtoková cytometrie kostní dřeně, NGS
Ionty včetně Ca, kreatinin, urea, kyselina močová, albumin, celková bílkovina	Imunofixační vyšetření přítomnosti monoklonálního Ig v krvi a moči	Kvantifikace MIG v krvi a moči (denzitometrické stanovení)	Urea, kreatinin, clearence kreatininu, Ca, albumin	Hladina vitaminu B_{12} a kyseliny listové, přímý a nepřímý antiglobulinový test v případě makrocytózy
Elektroforéza séra a moči	Volné lehké řetězce v krvi	Ca, albumin, beta-2 mikroglobulin	LD, CRP	MR, CT, PET/CT, MIBI
Kvantitativní stanovení polyklonálních imunoglobulinů			Kvantitativní stanovení polyklonálních imunoglobulinů	
Rentgenový snímek suspektní oblasti	Rentgenové vyšetření skeletu nebo „low-dose-CT“ skeletu	Rentgenové vyšetření skeletu, LD-CT, PET-CT		

Upraveno a doplněno podle [Kumar, 2016; Munshi, 2017; Smith, 2005; Terpos, 2015]

Vysvětlivky: FISH – fluorescenční in situ hybridizace; NGS – sekvenování další generace; Ig – imunoglobulin; MIG – monoklonální imunoglobulin; LD – laktátdehydrogenáza; CRP – C reaktivní protein; MR – magnetická rezonance; CT – počítačová tomografie; PET/CT – pozitronová emisní tomografie v kombinaci s počítačovou tomografií; MIBI – radionuklidové vyšetření pomocí technecia sestamibi.

Hájek R. et al. .Transfuze Hematol 2018; 24, Suppl 1.

Diagnostická kritéria

Dle Durieho a Salmona (1975) Dg.= 1 velké+1 malé kritérium nebo 3 malá kritéria zahrnující a+b	
A. Velká kritéria	**B. Malá kritéria**
1. Plazmocytom dle histologie	a. 10-30% plazmocytů v kostní dřeni
2. > 30% plazmocytů v kostní dřeni	b. MIG je nižší než v kritériu A3
3. Kvantita proteinu	c. Přítomnost osteolytickýh lézí
IgG nad 35 g/l	d. Snížené množství normálních Ig
IgA nad 20 g/l	IgM pod 0,5 g/l, IgA pod 1 g/l, IgG pod 6 g/l
BJ- protein v moči 1g/24h (pokud není přítomna amyloidóza)	

Dle International Myeloma Working Group (2003) Dg.= musejí být splněna všechna kritéria:
1. Počet monoklonální plazmatických buněk v kostní dřeni > 10% a/nebo biopsie k. dřeně prokázala plazmocytom.
2. Přítomen monoklonální imunoglobulin v moči a/nebo v séru.
3. Přítomna dysfunkce (poškození) orgánu podmíněná myelomem:
• C (calcium)- hyperkalcémie (> 2,8 mmol/l či nad horní limit)
• R (renal)- renální insuficience (S-krea > 176,8 umol/l)
• A (anaemia)- anémie s Hb < 100 g/l nebo 20 g/l pod dolní limit normy
• B (bone)- osteolytická destrukce kostí nebo osteoporóza

Klinická stádia

I. stadium	Jsou splněny všechny níže uvedené podmínky: koncentrace Hb > 100 g/l koncentrace Ca < 3 mmol/l normální kostní struktura anebo solitární kostní ložisko plazmocytomu relativně nízká koncentrace M-Ig: a) M-IgG < 50 g/l, b) M-IgA < 30 g/l, c) exkrece lehkých řetězců v moči < 4 g/24 hodin.	Masa nádorových buněk: < 0,6 x $10^{12}/m^2$
II. stadium	Nejsou splněny podmínky prvního ani třetího stadia.	0,6–1,2 x $10^{12}/m^2$
III. stadium	Je splněna alespoň jedna z následujících podmínek: koncentrace hemoglobinu < 85 g/l zvýšená koncentrace Ca > 3 mmol/l pokročilé postižení skeletu s mnohočetnými osteolytickými ložisky a/nebo zlomeninami vysoké koncentrace M-Ig: a) M-IgG > 70 g/l, b)M-IgA > 50 g/l, c) vyloučení > 12 g lehkých řetězců moče za 24 hodiny.	> 1,2 x $10^{12}/m^2$
Subklasifikace: A – kreatinin < 177 µmol/l (2 mg/ml) B – renální insuficience s retencí dusíkatých látek, kreatinin > 177 µmol/l		

Podle [Durieho a Salmona, 1975]

Hájek R. et al. .Transfuze Hematol 2018; 24, Suppl 1.

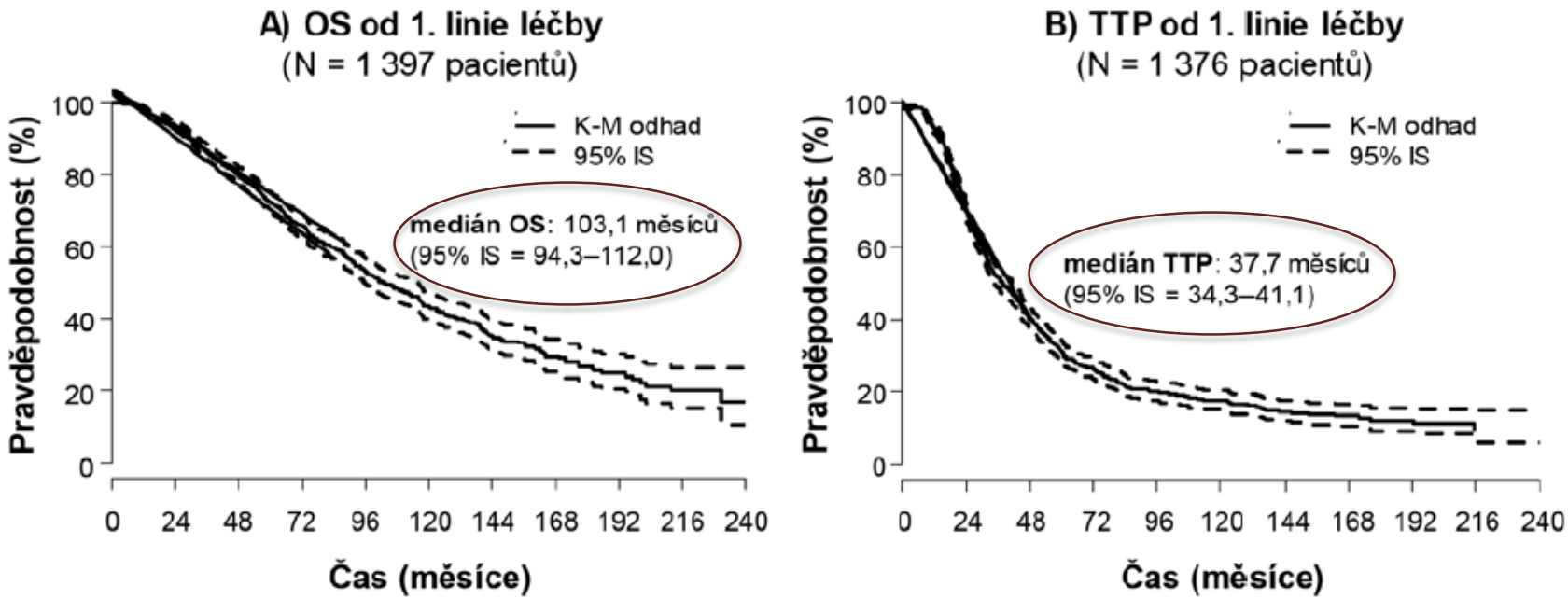
Prognóza

Mezinárodní prognostický index (ISS)		
Klinické stádium	**β2- mikroglobulin (mg/l)**	**Albumin (g/l)**
I	< 3,5 a současně	≥ 35
II	< 3,5 a současně	< 35
	nebo 3,5-5,5	
III	> 5,5	

Revidovaný mezinárodní prognostický index (R-ISS)	
R- stádium	**Kritéria**
I	ISS stádium I + stand. riziková cytogenetika dle iFISH + norm. hladina LDH
II	nejsou splněna kritéria R-ISS I ani III
III	ISS stádium 3 + vysoce rizikové cytogenetické změny dle iFISH nebo zvýšená hladina LDH

ww. myeloma.cz
Hájek R. et al. .Transfuze Hematol 2018; 24, Suppl 1.

Léčba ASCT významně prodlužuje celkové přežití (OS) i dobu do progrese (TTP) u pacientů s MM



Graf 19.2A a 19.2B Výsledky léčby autologní transplantací v 1. linii
OS – doba do progrese, TTP

Registr monoklonálních gamapatií ČR.

Amyloidóza

Definice:

- heterogenní onemocnění postihující většinu orgánů a tkání
- agregace a depozice bílkovinných substancí ve formě nerozpustných amyloidových fibril v β-uspořádání uložených extracelulárně v podobě amorfních hmot-amyloidu
- každý typ amyloidu má specifický fibrilární prekurzorový protein
- progresivní orgánová a tkáňová deteriorace

Epidemiologie:

- systémová/lokalizovaná forma
- incidence: 8-10/1mil. obyvatel/rok
- věk. distribuce: 50-70let 66%, <40let 4%
- IgG 35%, IgA 10%, IgM 5%, IgD 1%

Patogeneze:

- porucha funkce zvolna proliferujících CD38+ a CD138+ plazmocytů produkujiících monoklonální amyloidogenní lehké řetězce= plazmocelulární dyskrázie
- tvorba makromolekulárních aregátů fibrilárního materiálu s tkáňovým tropizmem
- obsahují SAP odolný vůči proteolýze ➔ rezistence fibril vůči degradaci

Klasifikace

Klasifikace	Typ amyloidu	Prekurzorový protein
Systémová AL amyloidóza (primární amyloidóza) ložisková AL amyloidóza	AL AL	lehké řetězce imunoglobulinu λ nebo κ
AA amyloidóza (sekundární, reaktivní amyloidóza)	AA	sérový amyloid A
Senilní systémová amyloidóza (*wild-type* TTR amyloidóza)	ATTR	nativní transthyretin
Familiární amyloidóza z depozice transthyretinu	ATTR	mutovaný transthyretin
Další familiární typy amyloidózy AApoA-I AGel AFib ALys	 Apo A-I AGel AFib ALys	 apolipoprotein A-I gelsolin fibrinogen α lysozym
Hemodialyzační amyloidóza	A-β_2M	nativní β_2-mikroglobulin

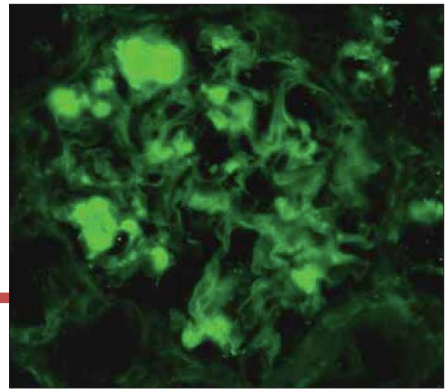
Transfuze Hematol 2019; 25, Suppl 1.

Klinický obraz

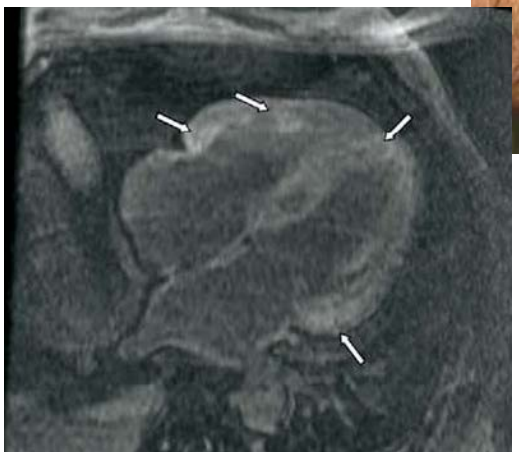
Všeobecné, nespecifické, projevy: slabost, malátnost, únavnost, úbytek hmotnosti		
Subjektivní příznaky	**Objektivní projevy**	**Klinické syndromy**
dušnost a palpitace synkopální stavy ortostatická hypotenze dysfonie dysartrie dysfagie dysgeuzie dysestezie a parestezie DKK obstipace a průjem inkontinence moči a stolice časté infekce projevy krvácení do GIT erektilní dysfunkce suchost sliznic (*sicca-like* syndrom) zhoršení sluchu a zraku anhidróza klaudikace DKK a žvýkacích svalů	periorbitální purpura („račí nebo pandí“ oči) sufuze spojivek amyloidová depozita v oblasti víček a ve sklivci makroglosie (imprinty zubů) alopecie (zejména u žen) hepato-splenomegalie portální hypertenze kožní ekchymózy, vaskulární purpura periartikulární depozita svalová pseudohypertrofie (ramenní „epolety“) exoftalmus (i jednostranný) zvětšení slinných žláz onychodystrofie kožní a tuková depozita amyloidu otoky DKK a pleurální výpotek lymfadenomegalie hypotenze	nefrotický syndrom chronická renální insuficience syndrom karpálního tunelu senzomotorická periferní neuropatie DKK autonomní neuropatie městnavá srdeční slabost poruchy rytmu malabsorpční syndrom paréza žaludku a syndrom pseudoobstrukce séronegativní neerozivní artropatie syndrom obstrukce dýchacích cest pleurální výpotek ložiskové a difuzní plicní infiltráty anasarka hyposplenismus hypotyreóza Addisonova choroba

DKK – dolní končetiny, GIT – gastrointestinální trakt

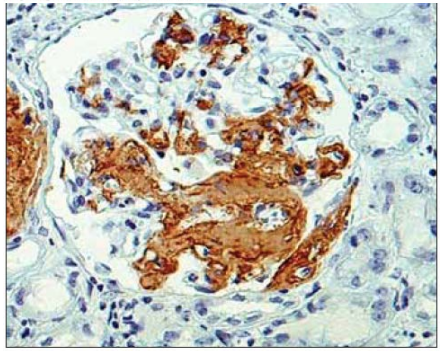
Transfuze Hematol 2019; 25, Suppl 1.



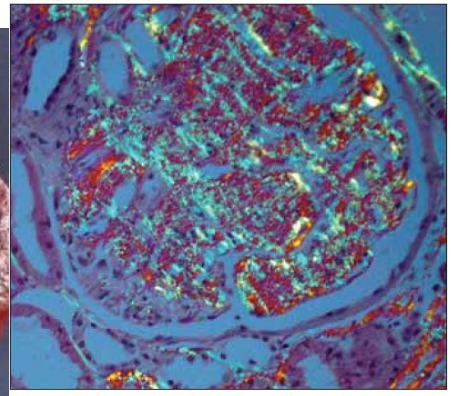
Obr. 3. Imunofluorescenční průkaz AA amyloidu – plošné pozitivity v glomerulu (objektiv 40krát)



LGE MRI srdce- dif. postižení s maximem v subendokardu



Obr. 4. Imunohistochemický průkaz AA amyloidu – plošné pozitivity v glomerulu (objektiv 40krát)



Obr. 2. Zelený dichroismus depozit amyloidu v glomerulu v polarizovaném světle (barvení Kongo červení; objektiv 40krát)

Bauerová L. et al. Čes.-Slov. patol. 2009; 45(3): 64-68.

Diagnostika

Ledviny	proteinurie/24 hod. > 0,5 g/den, non Benceova-Jonesova typu
Srdce	ECHO: průměrná šířka stěny myokardu > 12 mm s vyloučením jiné kardiální příčiny, hladina NT-proBNP > 39 pmol/l při nepřítomnosti renální nedostatečnosti či fibrilace síní
Játra	celková šíře jater > 15 cm s vyloučením pasivní kongesce kardiálního původu nebo hodnota jaterní frakce AF > 1,5krát vyšší oproti horní hranici normy
Nervový systém	periferní: klinické projevy symetrické senzomotorické periferní neuropatie DKK autonomní: porucha evakuace žaludku, známky pseudoobstrukce, porucha vyprazdňování bez známek přímé orgánové infiltrace, erektilní dysfunkce
GIT	v případě příznaků endoskopické vyšetření s odběrem bioptického vzorku
Plíce	bioptická verifikace v případě vyjádřených příznaků nebo radiografické známky intersticiálního postižení
Měkké tkáně	makroglosie, artropatie, klaudikace při podezření na vaskulární amyloidózu, kožní depozita amyloidu, myopatie a svalová pseudohypertrofie, lymfadenopatie (i lokalizovaná), syndrom karpálního tunelu

Podezření na am … 0,5 g/den)

↓

provedení nezby

biopsie

trie

biochemické vyš

vyšetření kostní … ie

orgánové postiže

SPE – elektroforéza sé … – mnohočetný myelom, WM – Walde … ardiografie, MR – magnetická rezo

K histologickému potvrzení diagnózy AL amyloidózy lze použít i odběr z alternativních míst: biopsie podkožního tuku v oblasti břicha tenkou jehlou a/nebo biopsie slinné žlázy, rekta nebo gingivy, při negativitě cílená biopsie postižených orgánů.

GIT – gastrointestinální trakt, ECHO – echokardiografie, NT-proBNP – propeptid mozkového natriuretického peptidu, AF – alkalická fosfatáza, DKK – dolní končetiny

IKEM

Dg. kritéria

1. Průkaz postižení alespoň jednoho orgánu, tj. ledviny, srdce, jater, GIT, nervu aj., depozity amyloidu, nikoliv v důsledku jiné choroby

2. Průkaz amyloidu v odebrané tkáni s použitím:

- aspirační biopsie podkožního tuku a biopsie kostní dřeně, případně jiná necílená biopsie nebo přímá biopsie postiženého orgánu
- barvení pomocí konžské červeně
- průkazu fibril amyloidu pomocí elektronové mikroskopie

3. Přímý průkaz AL (*light chain*) typu amyloidu:

- s použitím hmotnostní spektrometrie
- s použitím imunohistochemie, imunofluorescence
- s použitím imunoelektronové mikroskopie

4. Rozpoznání monoklonální proliferace plazmatických buněk na základě:

- přítomnosti M-proteinu v séru a/nebo v moči
- elevace hladin a abnormálního poměru VLŘ κ/λ *v séru*
- průkazu populace monoklonálních plazmocytů v kostní dřeni (imunohistochemie nebo M-FC)

IMWG – International Myeloma Working Group, GIT – gastrointestinální trakt, VLŘ – volné lehké řetězce, M-FC – multiparametrická průtoková cytometrie

Transfuze Hematol 2019; 25, Suppl 1.

Klinická stratifikace

Revidovaný "Mayo Clinic" stážovací systém ALA (Kumar 2012)

Skóre 1: cTnT (ng/ml) ≥ 0,025 ***nebo*** NT-proBNP (pg/ml) ≥ 1,800 ***nebo*** FLC-diff. (mg/l) ≥ 180			
Stadium	**I**	**II**	**III**
Celkové skóre	0	1	2
zastoupení (%) OS (měsíce)	25 94	27 43	25 14

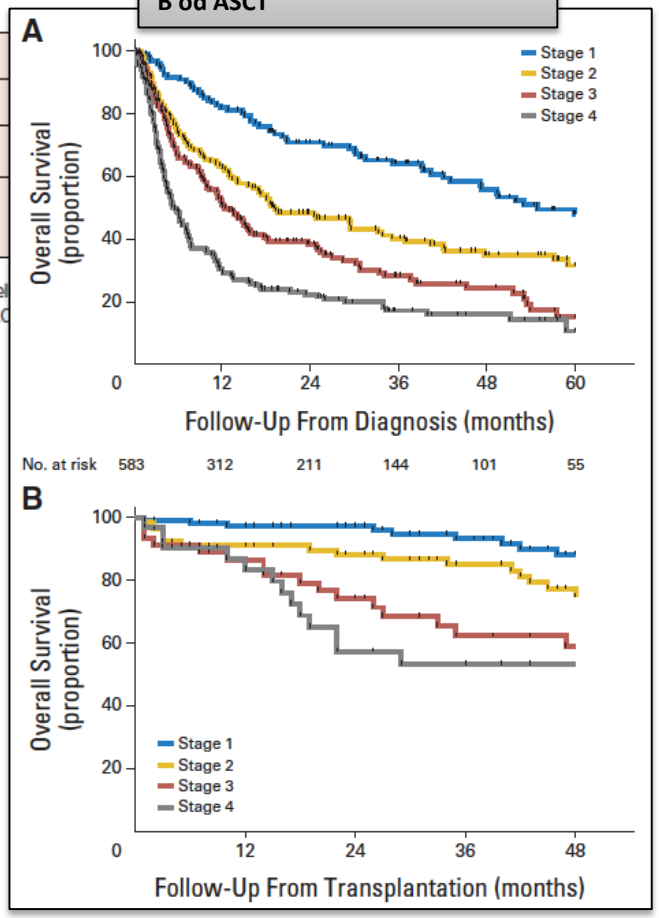
Použití BNP (≥ 400 ng/ml) namísto NT-proBNP: velmi podobný význam pro stratifikaci a prognózu, včetně hodnocení cel
cTnT – c-troponin, NT-proBNP – N-terminální pro-brain natriuretický peptid (*N-terminal pro-brain natriuretic peptide*), FLC
kové přežití (*overall survival*)

Evropský stážovací systém pokročilého srdečního selhání při ALA (Wechalekar 2013)

Mayo stadium III ***plus*** systolický tlak krve < 100 mm Hg (1 bod) ***a/ nebo*** NT-proBNP (ng/l) ≥ 8500 (1 bod)			
Stadium	**a**	**b**	**c**
Celkové skóre	0	1	2
OS (měsíce)	26	6	3

NT-proBNP – N-terminální pro-brain natriuretický peptid (*N-terminal pro-brain natriuretic peptide*), OS – celkové přežití (*overall survival*)

Přežívání pacientů dle stádia ALA:
A od diagnózy
B od ASCT



Transfuze Hematol 2019; 25, Suppl 1.
Kumar S. et al. J Clin Oncol 2012; 30: 989-995.
Sidiqi MH. et al. Blood Adv. 2018; 2(7): 769-776.

KDIGO general recommendation for renal transplant candidate with a history of malignancy

- **Prior cancer site, histology and stage are key factors that determine the risk of post-transplant cancer recurrence** for most potential candidates with prior cancers. However, often the risk of death from cardiovascular causes outweighs the projected risk of cancer recurrence.
- **Timing of kidney transplantation** after potentially curative treatment for cancer is dependent on the cancer type and stage at initial diagnose.
- **Do not exclude candidates with a prior history of metastatic cancer** from kidney transplantation, however the risk of recurrence should be a major consideration and discussed with the candidate.

Decisions about transplantation for KTCs in remission from cancer should be made collaboratively with oncologists, transplant nephrologists, patients, and their caregivers.

Focus on a personalized approach to shared-decision making for cancer screening, which takes into consideration a patient's individual risks of cancer, the competing priorities of other comorbidities.

IK+E M

Doporučení délky remise před Tx

Type	Stage	Guideline: AST	CARI	B&D	CST	EBPG	MMOH
Renal cell carcinoma	Small or discovered incidentally	○	○	○			○
	Symptomatic	⊡	●	⊡		⊡	
	Large or invasive	●		⊡			▨
Bladder cancer	In situ or noninvasive papilloma	○	○	○	○	⊡	○
	Invasive	⊡	⊡	⊡	⊡		⊡
Breast cancer	Stage 0–2 (including early stage)	⊡	▨	▨	⊡	●	▨
	Stage 3–4 (advanced/invasive)	●	●	▨	●	●	▨
Colorectal cancer	Duke A or B1	⊡	⊡		▨	⊡	⊡
	Duke C		●			⊡	⊡
	Duke D		●			⊡	⊡
	Patients with a history of colorectal cancer	●			●		
Uterine cancer	Cancer of the uterine body	⊡	⊡			⊡	⊡
	Cervical cancer in situ	▨	○	○	⊡	⊡	○
	Invasive cervical cancer		●	▨		●	●
Prostate cancer	Localized	○	○				
	Invasive	⊡	⊡	⊡		⊡	⊡
Melanoma	In situ	⊡	⊡	●	⊡		●
	Invasive	●	●	●	●	⊡	●
Nonmelanoma skin cancers	Basal cell carcinoma					⊡	
	Squamous cell carcinoma						⊡
Leukemia		⊡			⊡		
Lung cancer		⊡			⊡		
Lymphoma		⊡	⊡	▨	⊡		⊡
Multiple myeloma			●		●		
Testicular cancer		⊡	⊡				⊡
Thyroid cancer		⊡	⊡				⊡
Wilms tumor		⊡	⊡	⊡			⊡

Symbol	Recommendation
○	0 years
⊡	Minimum 2 years
▨	2–5 years
●	Minimum 5 years
●	Contraindicated
	No recommendation (or insufficient evidence)

EVROPA, USA, AUS

Chapman JR et al.: Cold Spring Harb Perspect Med 2013;

KDIGO recommendation for hematologic disorders in renal transplant candidate

- **Candidates with MGUS, sickle cell disease, or thalassemia should not be excluded from KTx.**
- **Acute leukemia and high-grade lymphoma:** avoidance of KTx until patient has received curative therapy, achieved remission and remained cancer free for a period that have to be determined in consultation with the patient, a hematologist/oncologist and the transplant nephrologist.
- **Myelodysplasias, chronic leukemia and chronic/low-grade lymphoma:** decisions about kidney transplantation should be made in collaboration with a hematologist.

Advise consultation with a hematologist with transplant experience in determining transplant candidacy since many lesions may be deemed to be at high risk of accelerated progression or transformation posttransplant.
Decisions about kidney transplantation in patients with a prior history of hematological malignancy who are now in remission should be made in collaboration with a hematologist.

IK+E M

Evaluace kandidáta Tx s anamnézou TU

- Věk v době dg. TU a v době reference do WL
- Dostatečné informace o pre-tx TU
- Aktuální restaging
- Stanovení individuální prognózy v rozsahu 5-letého přežití
- Stanovení adekvátní TU-free periody
- Stanovení rizika rekurence po Tx
- Vyhodnocení konvenčních RF

➔ **individuální posouzení transplantability**

➔ **mezioborová spolupráce**

➔ **prodlužování TU-free periody- kumulace komorbidit, nesnižuje riziko rekurence TU!**

TU-free perioda

Time	European guidelines [82]	American guidelines [83]
No delay	Incidental RCC Basal-cell skin cancers	Incidental RCC Basal-cell skin cancers Bladder carcinoma *in situ*
Less than 2 years	*In situ* carcinomas Small single focal neoplasms Low-grade bladder cancer Excised SCC Prostate (1-2 years)	
2 years (also includes cancers otherwise not listed)	Lymphoma Thyroid Testicular Symptomatic renal	Invasive bladder Symptomatic renal Testicular Thyroid Prostate Lymphoma
More than 2 years	Malignant melanomas (>2 years) Breast cancer (>3 years) Colorectal cancer (>5 years) Invasive cervical cancer (4-5 years) Invasive bladder (>5 years)	Breast cancer (2-5 years) Malignant melanoma (2-5 years) Colorectal cancer (0-5 years, depends on stage)

SCC=squamous cell carcinoma; RCC=renal cell carcinoma.

Riziko rekurence

Risk of recurrence	Renal transplant recipients [85,118]	Liver transplant recipients [85]
Low recurrence rate (0%–10%)	Incidental RCC (0%) Lymphomas (10%) Testicular, uterine cervical (5%), thyroid (7%) carcinomas	Incidental RCC (0%) Lymphomas (6%) Malignant melanoma (0%) Cervix carcinoma (0%) Endometrial carcinoma (0%) Myeloproliferative disorder (7%)
Intermediate recurrence rate (11%–25%)	Colorectal cancer (20%) Prostate cancer Breast cancer (24%) Carcinoma of the uterine body Wilms' tumours	Thyroid carcinoma (25%) Colorectal cancer (19%) Non-melanoma skin cancer (24%)
High recurrence rate (<26%)	Non-melanoma skin cancer (60%) Melanoma skin cancer (29%) Symptomatic RCC (30%) Bladder carcinoma Sarcomas Myelomas	Breast cancer (33%) Oral squamous carcinoma (33%)

RCC=renal cell carcinoma.

Campistol et al. Transplant Rev 2012, 26:261-279.
Albugami M and Kiberd B. Transplant Rev 2014, 28:76-83.

MGUS a transplantace

Pacienti s MGUS před TxL a výsledky po TxL

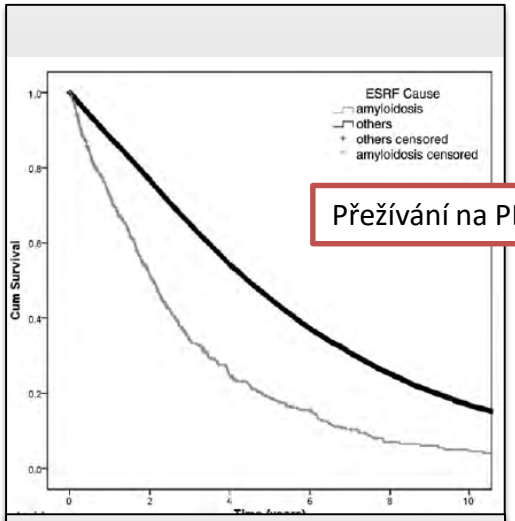
Study	Pretransplant MGUS population	Outcomes
Naina *et al.*	Twenty-three patients with MGUS prior to transplant followed for an average of 8.5 years	Four patients (17%) developed advanced plasma cell dyscrasia (two with smoldering myeloma and two with multiple myeloma)
Bancu *et al.*	Nine patients with MGUS prior to kidney transplant	One patient (11%) developed multiple myeloma
Soltero *et al.*	Nine patients with MGUS prior to kidney transplant	None progressed
Jimenez *et al.*	Thirty-four patients with MGUS prior to solid organ transplantation	None progressed
Cuellar-Garcia *et al.*	Five patients with MGUS prior to kidney transplant	One patient (20%) developed lymphoma

MGUS, monoclonal gammopathy of unknown significance.

- riziko progrese MGUS po TxL je nízké (0-20%)
- **dlouhodobé přežití** pacientů I štěpů po TxL u pacientů s MGUS před TxL je obdobné jako u pacientů bez anamnézy MGUS
- MGUS **není kontraindikací** k TxL
- u pacientů s MGUS je před TxL by mělo být provedeno recentní hematologické vyšetření k vyloučení příp. progrese do MM (“smoldering” MM)
- u pacientů ≥ 65let je doporučeno provedení ELFO před TxL

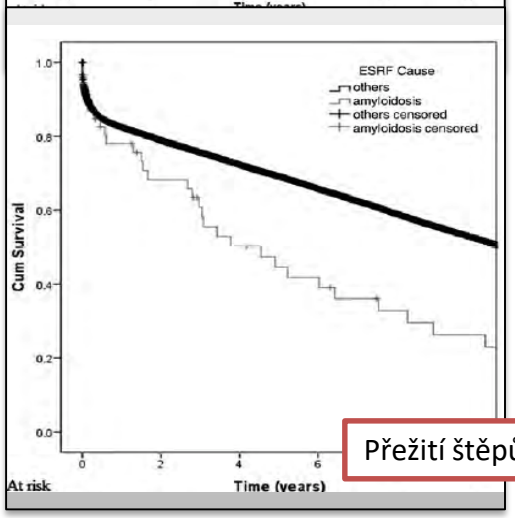
Lum E. and Bunnapradist S. Curr Opin Nephrol Hypertens 2019; 28: 773-580.

Amyloidóza a transplantace

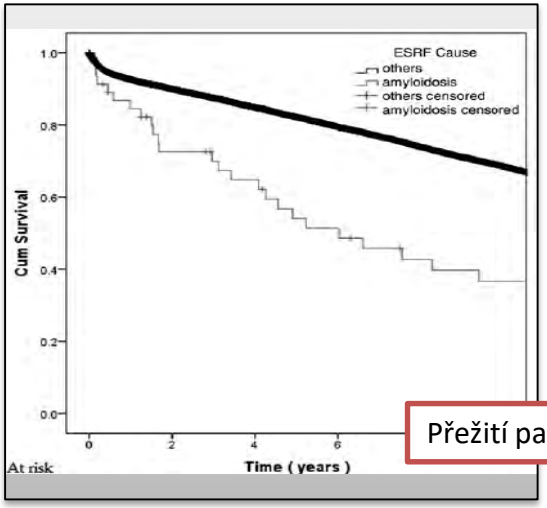


Přežívání na PDL

- **významné zlepšení přežívání nemocných** (IBD, RA,M. Bechtěrev, hem. malignity) po zavedení biologických léčiv
- v porovnání s ESRD z jiných příčin obecně horší výsledky (vč. DM, pac. 65+)
- nutná znalost **rozsahu** orgánového postižení a délky remise
- vyjádření specialisty



Přežití štěpů po TxL



Přežití pacientů po TxL

Tang W. et al. NDT 2013; 28:455-461.
Sawinski D . et al. Transplantation 2017, Sep 6.

Myelom a transplantace

Pacienti s MM před TxL a výsledky po TxL

Study	Patients	Outcomes
Shah *et al.*	Five patients treated with autologous stem cell transplant prior to kidney transplantation	Two relapses (40%) at months 6 and 16
Le *et al.*	Four patients treated to remission prior to kidney transplant	Two relapses (50%) with one on chronic maintenance bortezomib
Huskey *et al.*	Four patients treated after autologous stem cell transplant	Four relapse (100%) with recurrence from 8 months to 5 years
Dominguez-Pimentel *et al.*	One patient transplanted with history of multiple myeloma	Relapse at 3 years
Lum *et al.*	Two patients transplanted in partial remission on maintenance therapy prior to transplant	One relapse at 2 years (50%)

- kazuistická sdělení
- **vysoké riziko relapsu po TxL**
- **individualizovaný přístup k TxL vzhledem k významnému zlepšení celkového přežívání** pacientů s MM: medián celk. přežití 103,3M, medián do progrese 37,7M
- **TxL je možností u pacientů v kompletní remisi** navozené vysokodávkovanou CHT+ASCT trvající alespoň 1R (2R), bez nutnosti podávání udržovací terapie
- v případě relapsu MM po TxL lze užívat terapii proteazomovými inhibitory (bortezomib)

Lum E. and Bunnapradist S. Curr Opin Nephrol Hypertens 2019; 28: 773-580.

IKEM

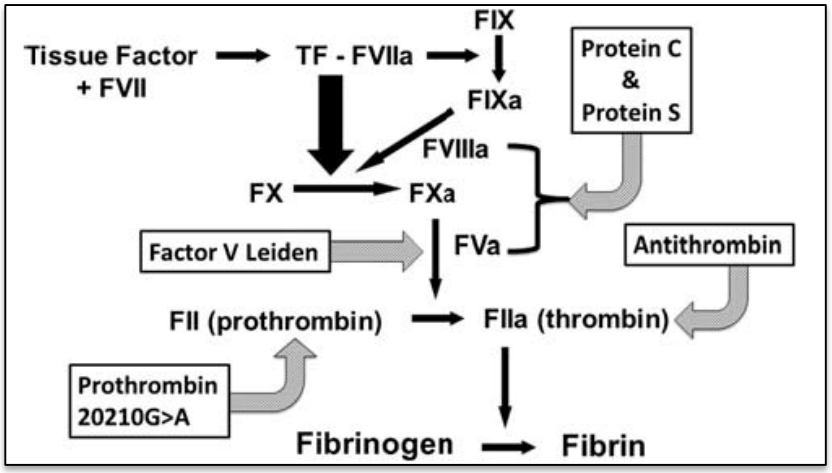
Trombofilie a význam pro transplantaci

- výskyt trombózy po TxL: 0,5-6% (největší riziko do 5M po Tx)
- ztráta štěpu do 1M po TxL: rejekce 17,4%, trombóza 44%
- asociace s protrombofilním stavem

TABLE 1. Estimated prevalence of thrombophilic disorders

Disorder	General population (%)	Patients with first VTE (%)	Renal transplant recipients (%)
AT deficiency	0.04	1	NA
Protein C deficiency	0.3	3	NA
Protein S deficiency	0.1	3	NA
Hyperhomocysteinemia	5	10	50–90
Factor V Leiden	5	20	4–6
Prothrombin gene mutation	3	6	3.7
High FVIII levels	10	25	NA
Antiphospholipid antibodies	2	15	19–28

AT, Antithrombin; NA, not available.



Parajuli S. et al. Transplantation 2016, 100(4): 719-726.

Vrozené protrombofilní stavy

- **Faktor V Leiden:** proteolýza proteinu C, který s proteinem S inaktivuje prokoagulační faktory Va a VIIIa a snižuje tvorbu trombinu

TABLE 2. Renal transplant complications associated with factor V Leiden

Complication	Estimated risk (OR)	Estimated incidence	
		FVL^+ (%)	FVL^- (%)
Venous thromboembolism	4	25–40	6–15
Graft thrombosis	4	20	0.5
Delayed graft function	3	76	59
Early graft perfusion defect	12	25	3
Early graft loss (<1 wk)	64	25	0.5
Acute rejection	4	33–80	9–46
Chronic graft dysfunction	ND	ND	ND

OR, Odds ratio; FVL^+, carriers of FVL; FVL^-, normal genotype; ND, not determined.

- **Faktor II protrombin:** regulace syntézy protrombinu, 3x zvyšuje riziko selhání štěpu
- **Protein C, S a antitrombin**: vitamin K-dependentní; deficit provází ak. I chron. zánětlivé stavy, vč. CKD

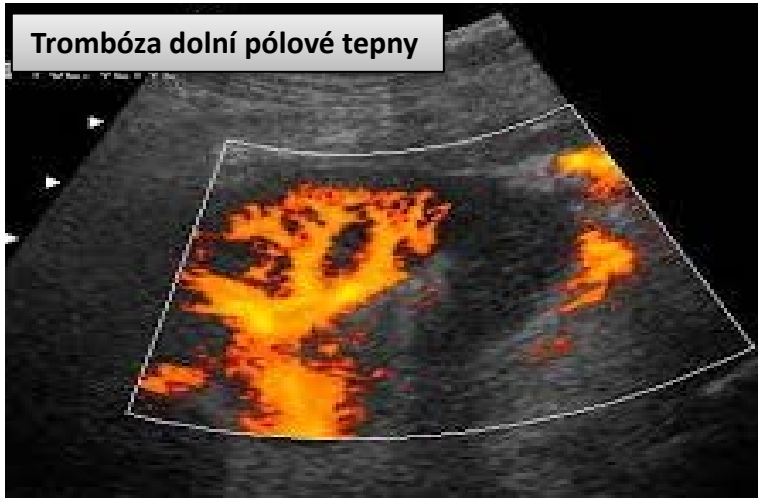
Kujovich JL. Transplantation 2004, 77(7): 959-964.

Získané protrombofilní stavy

- **hyperhomocysteinémie:** metabolismus methioninu; kofaktory- vit. B6, B12, kys. listová
  - inverzní korelace s eGFR (v 85-100% u ESRD)
  - nezávislý RF pro CVD a TEN u kandidátů TxL

- **antifosfolipidové protilátky:**
  - prevalence 1-3% (asymptomatické nízké titry), 10-26% u pac. s anamnézou TEN, 10-40% u žen s recid. spontánními aborty

- **kryoglobuliny**
- **získaný deficity proteinu C a S**



Parajuli S. et al. Transplantation 2016, 100(4): 719-726.
Andrassy J et al. NDT2004; 19(Suppl 4): 64-68

Doporučení u kandidátů transplantace ledviny

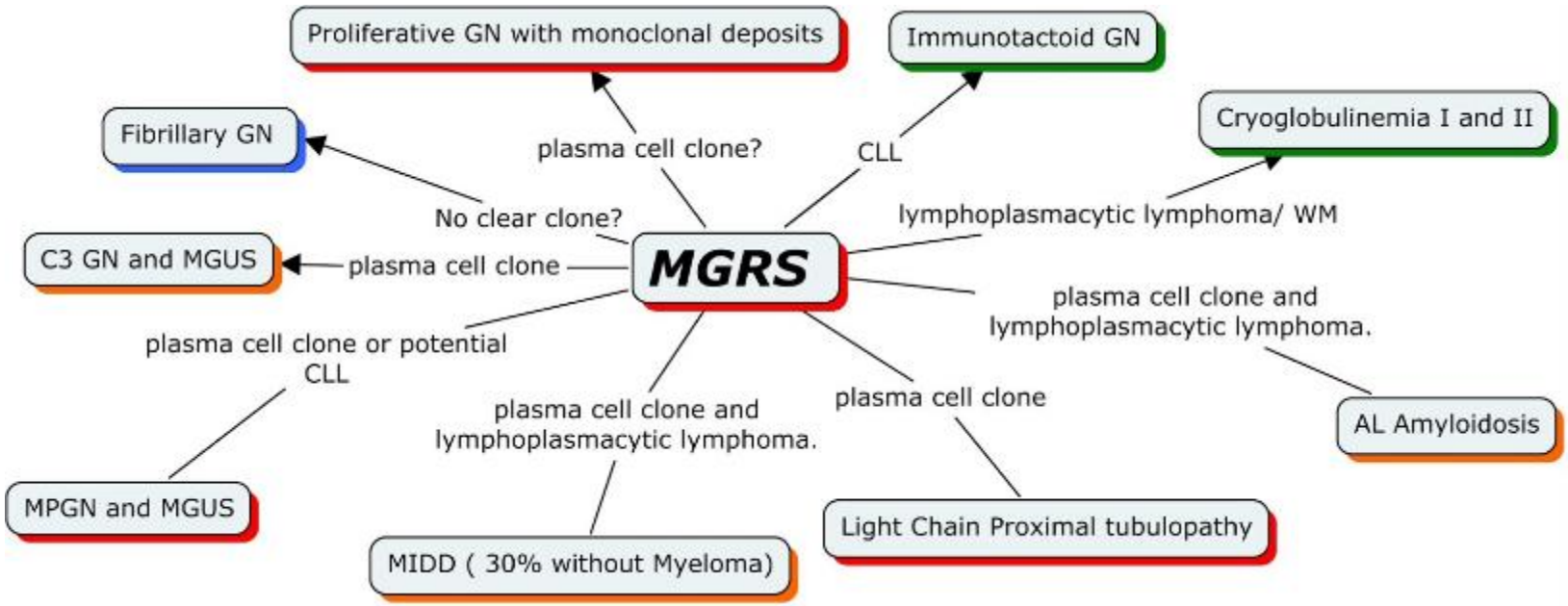
Doporučení KDIGO 2018:

- screening trombofilií provádět pouze u kandidátů TxL s anamnézou žilní TEN, reciivujících trombóz AVF, neaterosklerotické arteriální trombózy nebo rodinné anamnézy TEN
- screening má zahrnovat: koagulační testy, mutace ve F.V a F. II, hladiny proteinu C a S, AT III, antifosfolipidové protilátky

Doporučená praxe:

- screening u všech kandidátů TxL: koagulační testy, mutace ve F.V a F. II, AT III
- v případě recid. TEN, autoimunitního onemocnění navíc antifosfolipidové protilátky

Závěrem: MGRS= monoclonal gammopaties of renal significance



Diferenciální dg. MGRS a transplantace

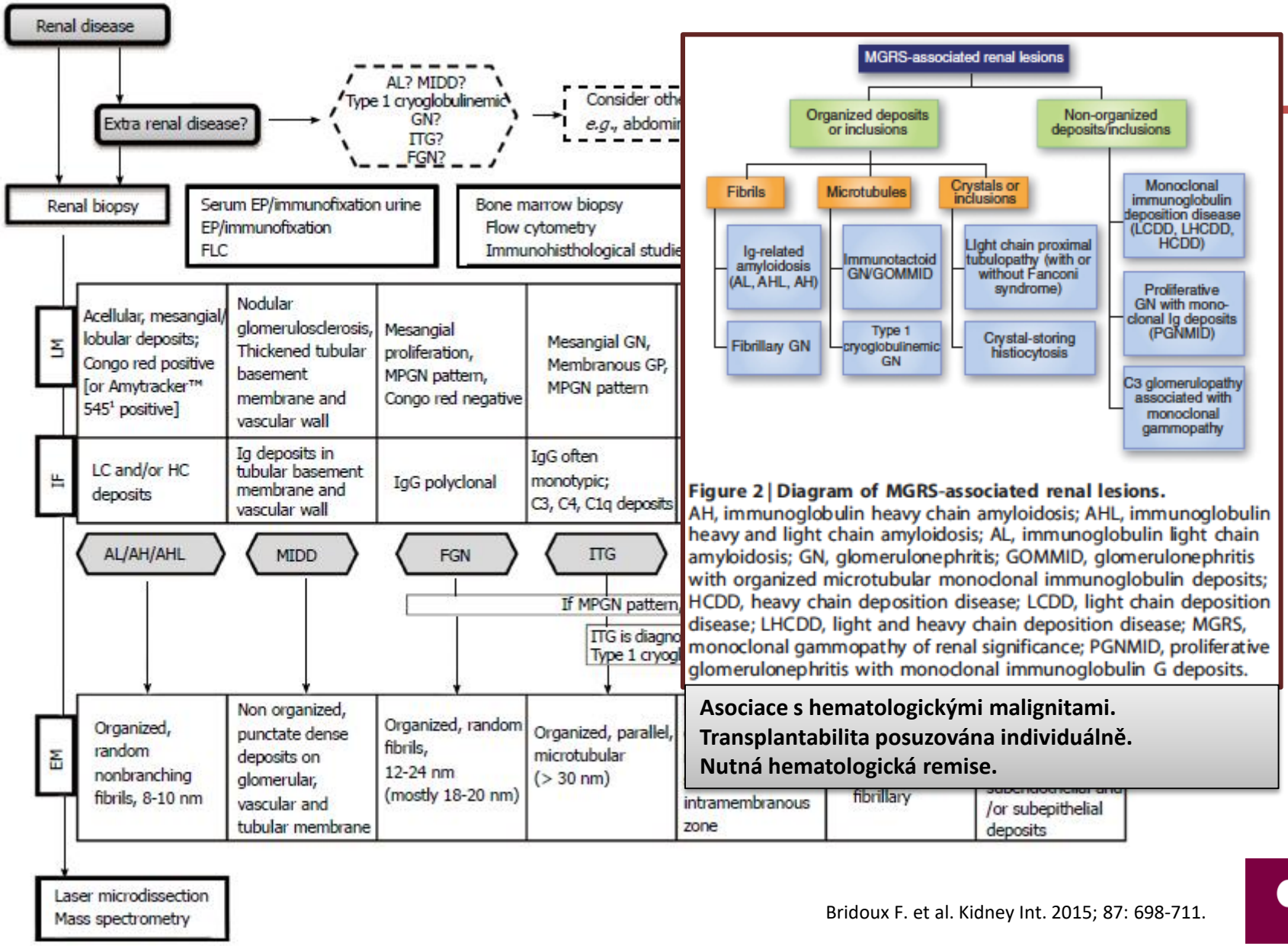


Figure 2 | Diagram of MGRS-associated renal lesions. AH, immunoglobulin heavy chain amyloidosis; AHL, immunoglobulin heavy and light chain amyloidosis; AL, immunoglobulin light chain amyloidosis; GN, glomerulonephritis; GOMMID, glomerulonephritis with organized microtubular monoclonal immunoglobulin deposits; HCDD, heavy chain deposition disease; LCDD, light chain deposition disease; LHCDD, light and heavy chain deposition disease; MGRS, monoclonal gammopathy of renal significance; PGNMID, proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin G deposits.

Asociace s hematologickými malignitami.
Transplantabilita posuzována individuálně.
Nutná hematologická remise.

Bridoux F. et al. Kidney Int. 2015; 87: 698-711.